

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tanaman *Mangifera indica* L. Var *Arumanis*

2.1.1 Klasifikasi Tanaman *Mangifera indica* L.

Tabel II. 1 Klasifikasi *Mangifera indica* L. var *arumanis* (Ilham, 2015)

Kingdom	: Plantae
Superdivisio	: Spermatophyta
Divisio	: Magnoliophyta
Class	: Magnoliopsida
Subclass	: Rosidae
Ordo	: Sapindales
Famili	: Anacardiaceae
Genus	: <i>Mangifera</i>
Spesies	: <i>Mangifera indica</i> L.



A



B



C



D

Gambar 2. 1 Tanaman mangga arumanis (*Mangifera indica* L. var *arumanis*)
(Bishnu, 2014 ; Erica, 2013)

Pohon mangga arumanis (a); daun tanaman mangga arumanis (b);
buah mangga arumanis (c); bunga tanaman mangga arumanis (d)

2.1.2. Nama Daerah *Mangifera indica* L.

Tanaman ini dikenal dengan banyak nama tergantung pada daerah asalnya, misalnya disebut *mamplam* (Aceh), *mopolom* atau *pau* (Batam), *maga* (Nias), *pegun* (Mentawai), *marapalam* (Minangkabau), *pelem* atau *poh* (Jawa), *ajile*, *oile* (Gorontalo), *taipang* atau *taripa* (Toraja) dan lain-lain (Heyne, 1987 ; Ilham, 2015).

2.1.3 Penyebaran *Mangifera indica* L.

Mangifera indica L. berasal dari sekitar perbatasan India dengan Burma dan menyebar ke Asia Tenggara semenjak 1500 tahun yang lalu. Asal mula nama buah mangga ini awalnya dari Malayam *maanga* yang kemudian diindonesiakan menjadi mangga. Kata ini dibawa ke Eropa oleh orang-orang portugis dan diserap menjadi *manga* (bahasa Portugis) *mango* (bahasa Inggris). Mangga umumnya dihasilkan oleh negara India, Tiongkok, Meksiko, Thailand, Pakistan, Indonesia, Brasil, Filipina, dan Bangladesh. Pasar utama buah mangga sendiri adalah Asia Tenggara, Eropa, Amerika Serikat dan Jepang (Miftahul, 2011). *Mangifera indica* L. merupakan buah lokal yang dapat ditemukan di semua negara tropis termasuk di Indonesia (Shah, et al., 2010).

Di Indonesia, tanaman ini merupakan tanaman yang berpotensi mempunyai nilai ekonomi tinggi dan dapat dijumpai sepanjang tahun. Persebarannya berlangsung di bulan Oktober hingga Desember di berbagai kota di Indonesia khususnya di wilayah Bengkulu, Sumatera Selatan, Jambi, DKI Jakarta, Jawa Barat, Jawa Timur, Jawa Tengah dan lain-lain. Sedangkan di Bulan Januari sampai Juni panen berlangsung di Sumatera Utara, Aceh, dan daerah Sulawesi (Untung, 2008 ; Komang, 2016).

Jawa Timur merupakan salah satu daerah yang berpotensi sebagai sentra produksi mangga nasional. Hal ini didukung dengan sebagian besar luas panen mangga di Provinsi Jawa timur yang mencapai 36,25% dari total luas panen mangga di Indonesia, Produsen mangga di wilayah Provinsi Jawa Timur tersebar diberbagai Kabupaten diantaranya Pasuruan, Gresik, Probolinggo, Kediri, serta Bondowoso (Sekretariat Jendral Kementerian Pertanian, 2014).

2.1.4 Morfologi Tanaman *Mangifera indica L. var arumanis*

Mangifera indica L. var arumanis merupakan tanaman yang dapat tumbuh tinggi hingga 10-45 meter. Tanaman ini berbentuk kubah dan berdaun lebar, biasanya bercabang banyak dan berbatang gemuk. Daunnya tersusun spiral pada masing-masing cabang, bergaris, membujur, dengan sisi atas terdapat alur. Daun mangga merupakan daun tunggal dengan letak tersebar tanpa daun penumpu. Panjang daun kurang lebih 25 cm dan lebarnya 8 cm disertai dengan panjang tangkai daun yang bervariasi dari 1,25-12,5 cm. Helai daun tipis-lembek dan mengeluarkan bau aromatik saat dihancurkan dengan warna kemerahan, keunguan jika masih muda namun dikemudian hari akan berubah pada permukaan bagian atas menjadi hijau mengkilat sedangkan bagian permukaan bawah menjadi hijau muda. Bentuknya seperti pisau – elips, jorong, sampai lanset (Shah et al., 2011 ; Bally, 2006). Bunga tanaman mangga tumbuh di ujung masing-masing percabangan yang berisi sekitar 3000 bunga kecil berwarna putih kemerahan atau hijau kekuningan. Buahnya tersusun atas bagian daging yang kuning, biji tunggal, dan kulit kekuningan hingga kemerahan saat matang. Bijinya soliter, membujur, terbungkus keras (Shah et al., 2011).

Mangga varietas *arumanis* memiliki bentuk buah yang gemuk, terkesan (banyak daging buahnya) berparuh sedikit, dan ujungnya meruncing. Pangkal buah berwarna merah orange keunguan, sedangkan bagian lainnya berwarna hijau kebiruan. Daging buahnya tebal, berwarna kuning kemerah-merahan, dagingnya lembut, sedikit berserat, dan tidak begitu banyak mengandung air. Bijinya kecil, lonjong pipih, dan panjangnya antara 12 -14 cm. Panjang buahnya berkisar 13-16 cm (Miftahul, 2011).

2.1.5 Aktivitas Biologi *Mangifera indica L. Var Arumanis*

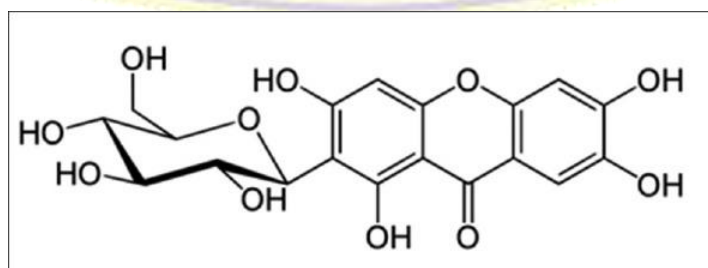
Pada penelitian yang dilakukan (Ramesh Petchii dkk, 2011) dihasilkan bahwa ekstrak etanol *Mangifera indica L. var arumanis* memiliki efek antidiabetes dengan menggunakan metode test toleransi glukosa dengan dosis 100 dan 200 mg/kgBB dimana dosis 200 mg/kgBB secara signifikan dapat memberikan efek hipoglikemik setelah 3 jam pemberian aloksan ($p < 0,01$).

Pada penelitian yang dilakukan (Mathalaimutoo dkk, 2012) disimpulkan bahwa *Mangifera indica L. var arumanis* dapat menurunkan kadar glukosa darah setelah diinduksi aloksan pada dosis 250 mg/kgBB dan 500 mg/kgBB secara signifikan dengan menggunakan tikus sebagai hewan coba.

2.1.6 Kandungan Tanaman *Mangifera indica L.*

Kandungan kimia pada tanaman *Mangifera indica L.* antara lain 2-Octane, Alanie, Alpha-phellandrene, Alpha-pinene, Ambolic-acid, Combnic-acid, Arginie, Ascorbic-acid, Beta-carotene beta pinene, Carotenoids, Fulfural, Gaba, Gallic-acid, Mangiferic-acid, Mangiferine, Mangiferol, Mangiferlic-acid, Myristic-acid, Neo-beta-carotene-b, Neo-beta-carotene-u, Neoxanthophyll, Nerol, Neryl-acetate, Oloic-acid, Oxalic-acid, P-coumaric-acid, Palmitic-acid, palmitic-acid, Palmitoleic-acid, Panthothenic-acid, peroxidase, Phenylalanine, Phytin, Proline, Quercetin, Xantophil.

Pada daun *Mangifera indica L.* mengandung Antosianin, Quarsetin, Galloyl, Hydroxy Benzoyl Ester dan Epicatechin. Di dalam *Mangifera indica L. var arumanis* juga mengandung kristal kuning (xanton). Xanton adalah senyawa sejenis flavonoid. Xanton pada *Mangifera indica L.* adalah glukosida C-mangiferin. Mangiferin telah diteliti memiliki fungsi antara lain sebagai antioksidan, analgesik, antidiabetes, anti inflamasi, anti tumor, anti mikroba dan peningkat stamina atau daya tahan tubuh (Jutiviboonsuk dan Sardsaengjun, 2010). Mangiferin yang terdapat pada *Mangifera indica L.* ini mempunyai gugus-gugus penting dalam standar identifikasi senyawa antara lain : zat organik tak jenuh (Hidrokarbon aromatik), Gugus kromofor (karbonil dan etenil) serta gugus auksokrom (anion) (Shah et al., 2010 ; Ilham, 2015).



Gambar 2. 2 Struktur Mangiferin (Erica, 2013)

Tabel II. 2 Komposisi Kimia daun (*Mangifera indica* L. Var Arumanis) (Ilham, 2015)

Golongan Senyawa	Identifikasi Senyawa	
	Simplisia	Ekstraksi
Alkaloid	+	+
Flavonoid	+	+
Saponin	-	-
Tanin	+	+
Kuinon	+	+
Steroid&Terpenoid	+	+
Polifenol	+	+
Monoterpen	+	+
Sesquiterpen	+	+

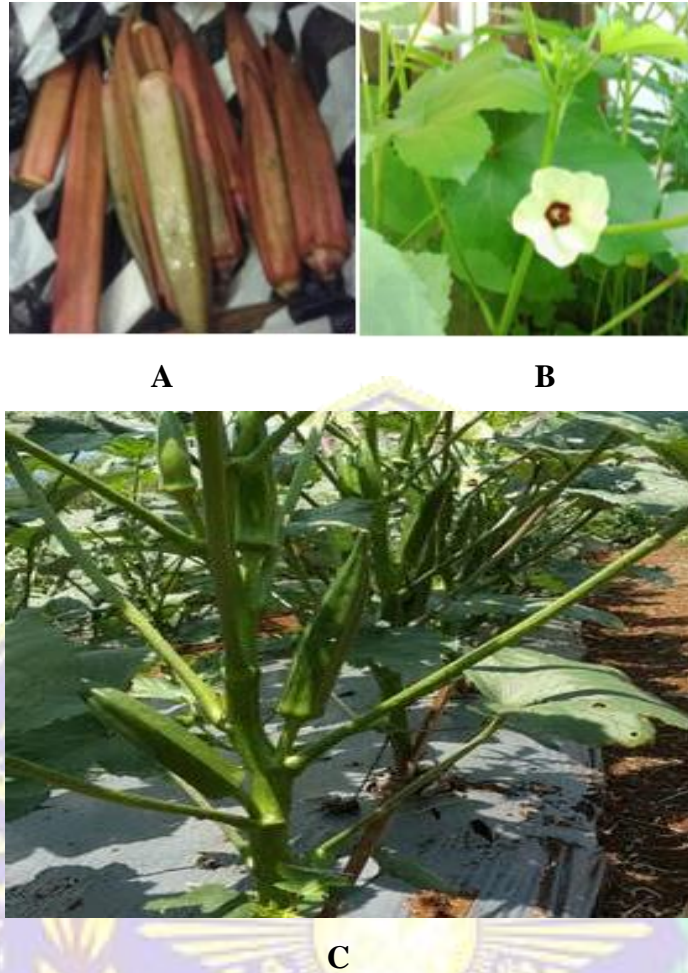
Keterangan : (+) terdeteksi (-) tidak terdeteksi

2.2 Tinjauan Umum Tanaman *Abelmoschus esculentus* L. Moench

2.2.1. Klasifikasi Tanaman *Abelmoschus esculentus* L. Moench

Tabel II. 3 Klasifikasi Tanaman *Abelmoschus esculentus* L. Moench (Kumar et al., 2013)

Kingdom	: Plantae
Superkingdom	: Tracheobionta
Superdivisio	: Spermatophyta
Divisio	: Magnoliophyta
Class	: Magnoliopsida
Subclass	: Dilleniidae
Ordo	: Malvales
Famili	: Malvaceae
Genus	: <i>Abelmoschus</i>
Spesies	: <i>Abelmoschus esculentus</i> L. Moench.



Gambar 2. 3 Tanaman *Abelmoschus esculentus* L. Moench (Roy et al., 2014 ; Fauziana, 2016).

Buah *Abelmoschus esculentus* L. Moench (a); daun dan bunga *Abelmoschus esculentus* L. Moench (b); tanaman *Abelmoschus esculentus* L. Moench (c)

2.2.2. Nama Lain Tanaman *Abelmoschus esculentus* L. Moench

Kacang Bendi, qiu kui, Okra, Okura, Okro, Quiabos, Ochro, Quiabo, Gumbo, Quimgombo, Bamieh, Banya, Quingumbo, Bamia, Ladies Fingers, Bendi, Bhindi, Kopi Arab (Kumar et al., 2013).

2.2.3. Penyebaran Tanaman *Abelmoschus esculentus* L. Moench

Tanaman *Abelmoschus esculentus* L. Moench atau biasa disebut sebagai *ladies finger* karena bentuknya yang seperti jari perempuan ini merupakan tanaman sayuran penting yang dibudidayakan di daerah tropis, subtropis dan daerah yang memiliki iklim yang hangat. Di India, okra merupakan tanaman yang sering dikonsumsi, namun asal utama tanaman ini yaitu wilayah Ethiopia dan Sudan, serta

di negara-negara Afrika utara-timur juga. Okra merupakan tanaman tertua yang tumbuh di banyak negara dan secara luas didistribusikan dari Afrika ke Asia, Eropa selatan dan Amerika. Tanaman ini sensitif terhadap embun beku; suhu rendah, kondisi lahan yang penuh genangan air dan kekeringan (Nilesh et al., 2011 ; Kumar et al., 2013).

Tanaman okra di Indonesia ditanam sejak tahun 1877 terutama di daerah Kalimantan Barat. Bagian yang sering dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai sayur pada tanaman ini adalah buahnya. Buah tersebut banyak mengandung lendir sehingga sering dijadikan sebagai sup (Yudo, 1991).

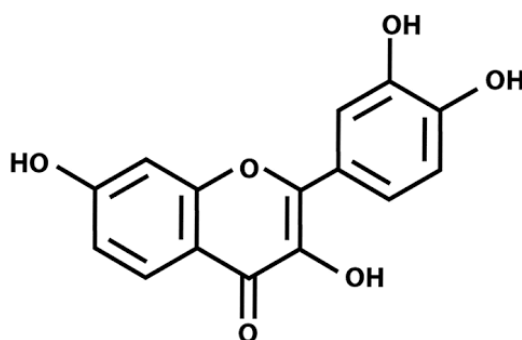
2.2.4. Morfologi Tanaman *Abelmoschus esculentus* L. Moench

Tanaman sejenis dengan kapas, kakao serta kembang sepatu. Biasanya tumbuh bunga pertama dua bulan setelah ditanam. Waktu mekarnya bunga terjadi antara 2 sampai 3 hari atau lebih. Tetapi tidak pernah lebih dari satu bunga yang muncul pada satu batang. (Fauziana, 2016). Bunga tanaman ini aksila dan soliter, dengan diameter 4-8 cm serta memiliki lima kelopak berwarna putih dan juga kuning, serta sering terdapat titik merah atau ungu di dasar setiap petal. Daunnya panjang-petioled, bundar atau bundar-bulat telur panjang sekitar 10-20 cm, lebar dan kasar dengan 5-7 lobus. Buahnya memanjang dengan panjang 10 sampai 25 cm, 1,5 sampai 3 cm, meruncing ke titik tumpul dan berisi deretan bulat, dan berbiji (Roy et al., 2014).

2.2.5. Kandungan Kimia Tanaman *Abelmoschus esculentus* L. Moench

Tanaman buah *Abelmoschus esculentus* L. Moench terdiri dari 67,5% α -selulosa, 15,4% hemiselulosa, 7,1% lignin, 3,4% komponen pectic, 3,9% komponen lemak serta lilin, dan 2,7% kandungan air (Torkpo et al., 2006). Secara kimiawi, α -selulosa maupun hemiselulosa merupakan golongan serat (*dietary fiber*) yang termasuk dalam karbohidrat, sedangkan serat non karbohidrat terdiri dari lignin, gum dan mucilago (Winarno, 1997). Buah *Abelmoschus esculentus* L. (Moench) juga memiliki kandungan kimia flavonoid yakni kuersetin. Kuersetin merupakan senyawa kelompok flavonol terbesar selain glikosida yang keduanya berjumlah 60-75% dari flavonoid. Selain itu polong okra mengandung senyawa

bioaktif yang penting seperti karoten, asam folat, thiamine, riboflavin, niacin, citamin c, oxalic acid, amino acid (Kumar et al., 2013).



Gambar 2. 4 Struktur Kuarsetin (Febe, 2013)

Tabel II. 4 Komposisi per 100 g okra (Kumar et al., 2013)

Komposisi:	Jumlah
Kalori:	35
Air (g)	89,6
Karbohidrat (g)	6,4
Protein (g)	1,9
Lemak (g)	0,4
Serat (g)	1,2
Mineral (g)	0,7
Phosporus (mg)	56
Sodium (mg)	6,9
Sulfur (mg)	30
Kalsium (mg)	66
Zat Besi (mg)	0,35
Potassium (mg)	103
Magnesium (mg)	53
Copper (mg)	0,29
Roboflavin (mg)	0,01

2.2.6. Khasiat Tanaman *Abelmoschus esculentus* L. Moench

Tanaman *Abelmoschus esculentus* L. Moench banyak digunakan dalam pengobatan tradisional berbagai budaya diantaranya sebagai obat disentri, obat

diare pada radang akut dan iritasi perut, usus, infeksi ginjal, disuria, gonorrhea yang dalam hal ini dimanfaatkan lendir dari buah okra (*mucilago*) yang direbus dalam waktu 15 menit (infus) (Lim, 2012). Selain lendir dari buah okra, polong okra juga dimanfaatkan sebagai terapi diabetes mellitus. Sedangkan bunga tanaman okra dapat digunakan sebagai terapi bronchitis dan pneumonia yang dibuat dalam bentuk dekokta atau direbus pada suhu 90 derajat celcius dalam waktu 30 menit (Marwa et al., 2011).

Menurut Sylvia Zook, seorang spesialis nutrisi, menyatakan bahwa serat buah okra dapat membantu dalam menstabilkan gula darah dengan membatasi tingkat penyerapan gula diluar usus (Nilesh, J et.al., 2012). Dengan mengonsumsi serat maka dapat menurunkan kadar glukosa darah *postprandial* (2 jam setelah makan) dengan mengurangi difusi glukosa dan menunda penyerapan seta pencernaan karbohidrat (Khatun, H et. al., 2010). Serat juga dapat menurunkan kadar kolesterol total dan LDL (*Low Desity Lipid*) (Barras, 1993; Desthia et.al., 2015). Hasil penelitian (Axe, 2011) didapatkan bahwa pemberian okra pada dosis 100 dan 200 mg/kg dapat menurunkan kadar glukosa darah dibanding tikus kontrol dengan signifikansi ($p < 0,001$). Selain itu, tingkat profil lipid yang tinggi menunjukkan angka mendekati normal karena terbukti menurunkan HbA1c.

2.3 Diabetes Mellitus (DM)

2.3.1 Definisi Diabetes Mellitus (DM)

Diabetes mellitus (DM) adalah suatu gangguan metabolisme yang ditandai oleh hiperglikemia maupun abnormalitas dalam metabolisme karbohidrat, lemak serta protein. Hal ini terjadi karena pankreas gagal memproduksi insulin atau misfungsi tubuh yang tidak bisa menggunakan insulin secara tepat. Kurangnya sekresi insulin menyebabkan kadar glukosa darah meningkat dan melebihi batas normal jumlah glukosa yang seharusnya dalam darah. Kelebihan gula dalam darah tersebut kemudian dibuang melalui urin. (Dipiro dkk, 2009 ; Agustina, 2009). Komplikasi kronis mikrovaskular, makrovaskular dan neuropati dapat terjadi akibat diabetes mellitus. Oleh karena itu, *diabetes* mempunyai daya lingkup yang luas pada banyak penyakit (Bastaki, 2005). Soegondo (2008) mengatakan seseorang dinyatakan menderita DM apabila pada pemeriksaan laboratorium kimia darah,

konsentrasi glukosa darah dalam keadaan puasa pagi hari ≥ 126 mg/dL atau 2 jam sesudah makan ≥ 200 mg/dL atau bila sewaktu/sesaat diperiksa > 200 mg/dL.

2.3.2 Klasifikasi dan Patofisiologi Diabetes Mellitus

Tabel II. 5 Klasifikasi Diabetes Melitus Berdasarkan Etiologi (ADA, 2003)

1 Diabetes Mellitus Tipe 1:
Destruksi sel β umumnya menjurus ke arah defisiensi insulin absolut
A. Melalui proses imunologik (Otoimunologik)
B. Idiopatik
2 Diabetes Mellitus Tipe 2
Predominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang predominan gangguan sekresi insulin bersama resistensi insulin
3 Diabetes Mellitus Tipe Lain
A. Defek genetik fungsi sel β :
<ul style="list-style-type: none"> • kromosom 12, HNF-1 α (dahulu disebut MODY 3), • kromosom 7, glukokinase (dahulu disebut MODY 2) • kromosom 20, HNF-4 α (dahulu disebut MODY 1) • DNA mitokondria
B. Defek genetik kerja insulin
C. Penyakit eksokrin pankreas:
<ul style="list-style-type: none"> • Pankreatitis • Trauma/Pankreatektomi • Neoplasma • <i>Cistic Fibrosis</i> • Hemokromatosis • Pankreatopati fibro kalkulus
D. Endokrinopati:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Akromegali 2. Sindroma <i>Cushing</i> 3. Feokromositoma 4. Hipertiroidisme
E. Diabetes karena obat/zat kimia: Glukokortikoid, hormon tiroid, dll
F. Diabetes karena infeksi

Klasifikasi Diabetes Melitus Berdasarkan Etiologi (ADA, 2003)

G. Diabetes Immunologi (jarang)

H. Sindroma genetik lain: Sindroma *Down*, *Klinefelter*, *Turner*, *Huntington*, *Chorea*, *Prader Willi*

Diabetes Mellitus Gestasional

Diabetes mellitus yang muncul pada masa kehamilan, umumnya bersifat sementara, tetapi merupakan faktor risiko untuk DM Tipe 2

Pra-diabetes:

A. *IFG (Impaired Fasting Glucose)* = GPT (Glukosa Puasa Terganggu)

B. *IGT (Impaired Glucose Tolerance)* = TGT (Toleransi Glukosa Terganggu)

a. Diabetes Mellitus Tipe 1

DM tipe 1 sering dikatakan sebagai diabetes “*Juvenile onset*” atau “*Insulin dependent*” atau “*Ketosis prone*”, karena tanpa insulin dapat terjadi kematian dalam beberapa hari yang disebabkan ketoasidosis. “*Juvenile onset*” hanya terjadi 10% dari kasus diabetes. Sedangkan istilah “*Insulin dependent*” diberikan karena penderita diabetes mellitus sangat bergantung dengan tambahan insulin dari luar. Ketergantungan insulin tersebut terjadi karena terjadi kelainan pada sel beta pankreas sehingga penderita mengalami defisiensi insulin. DM tipe 1 adalah penyakit autoimun yang ditentukan secara genetik dengan proses bertahap menuju kerusakan secara imunologik sel-sel yang memproduksi insulin. Manifestasi klinis diabetes mellitus (hiperglikemia dan ketosis) terjadi jika lebih dari 90% sel-sel beta rusak. Faktor lingkungan juga berpengaruh didalamnya meski tidak secara langsung tetapi menyebabkan kerusakan sel beta melewati pembentukan autoantibodi. Dalam hal ini karena virus seperti rubella, mononukleosis, coxsackievirus, mumps, dsb (Kumar dkk, 2007).

b. Diabetes Mellitus Tipe 2

Diabetes tipe 2 disebabkan oleh gabungan resistensi perifer terhadap kerja insulin dengan respons kompensasi sekresi insulin yang tidak adekuat oleh sel-sel beta pankreas. Sel beta terus memproduksi insulin sehingga insulin dalam darah meningkat, namun tidak dapat mempertahankan euglikemia, karena terjadi

resistensi insulin. Tipe ini disebut juga Diabetes Mellitus Tidak Bergantung Insulin (DMTTI) atau non insulin dependent (Kumar dkk., 2007).

Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar pada tahun 2008 prevalensi DM di Indonesia membesar hingga 57%. Peningkatan kejadian diabetes melitus tipe 2 di timbulkan oleh faktor-faktor seperti riwayat diabetes melitus dalam keluarga, umur, obesitas, tekanan darah tinggi, dislipidemia, toleransi glukosa terganggu, kurang aktivitas, riwayat diabetes mellitus pada kehamilan. Faktor yang tidak dapat di modifikasi diantaranya usia, jenis kelamin, riwayat keluarga, sedangkan faktor yang dapat di modifikasi adalah obesitas, pola makan yang sehat, aktifitas fisik, dan merokok.

Pada penderita diabetes mellitus tipe 2, produksi insulin masih dapat dilakukan, tetapi tidak cukup untuk mengontrol kadar gula darah. Ketidakmampuan insulin dalam bekerja dengan baik tersebut disebut dengan resistensi insulin. Diabetes mellitus tipe 2 biasanya terjadi pada orang yang lanjut usia dan mereka hanya mengalami gejala yang ringan. Diabetes mellitus tipe 2 juga pada umumnya disebabkan oleh obesitas. Gejala diabetes tipe 2 meliputi sering buang air kecil, haus berlebihan, berat badan menurun dan penglihatan kabur (International Diabetes Federation, 2015).

Apabila otot dan sel lemak menjadi resisten terhadap insulin, maka akan menimbulkan lingkaran setan. Kompensasi terhadap perlawanan ini akan timbul. Pulau Langerhans dari pankreas akan menghasilkan lebih banyak insulin untuk mempertahankan gula darah dalam kadar yang normal. Akan tetapi akhirnya, pankreas tidak dapat lagi meneruskan kompensasi dan berhenti menghasilkan insulin. Selain itu, masih ada beberapa faktor yang bisa meningkatkan resistensi insulin seperti lansia karena berkurangnya massa otot dan meningkatnya sel lemak.

c. Diabetes Gestasional

Diabetes Mellitus Gestasional (DMG) adalah suatu gangguan toleransi karbohidrat yang terjadi atau diketahui pertama kali pada saat kehamilan sedang berlangsung. Keadaan ini biasa terjadi pada saat 24 minggu usia kehamilan dan sebagian penderita akan kembali normal pada setelah melahirkan. Patofisiologi DMG mirip dengan diabetes mellitus tipe 2. Diabetes karena dampak kehamilan ini

ditegaskan hasil pemeriksaan TTGO, dilakukan dengan memberikan beban 75 g glukosa setelah berpuasa 8 – 14 jam. Kemudian dilakukan pemeriksaan glukosa darah puasa 1 jam dan 2 jam setelah beban. DMG ditegaskan apabila ditemukan hasil pemeriksaan glukosa darah puasa $\geq 95\%$ mg/dL, 1 jam setelah beban ≥ 180 mg/dL, dan 2 jam setelah beban ≥ 155 mg/dL. Apabila hanya dapat dilakukan 1 pemeriksaan glukosa darah maka lakukan pemeriksaan glukosa 2 jam setelah pembebanan, bila didapatkan hasil glukosa darah ≥ 155 sudah dapat didiagnosa Diabetes Gestasional (Perkeni, 2006).

Tabel II. 6 Perbedaan DM tipe 1 dan tipe 2 (Departemen Kesehatan RI, 2005)

	DM Tipe 1	DM Tipe 2
Mula muncul	Umumnya masa kanak-kanak dan remaja, walaupun ada juga pada masa dewasa < 40 tahun	Pada usia tua, umumnya > 40 tahun
Keadaan klinis saat diagnosis	Berat	Ringan
Kadar insulin darah	Rendah, tak ada	Cukup tinggi, normal
Berat badan	Biasanya kurus	Gemuk atau normal
Pengelolaan yang disarankan	Terapi insulin, diet, olahraga	Diet, olahraga, hipoglikemik oral

2.3.3 Gejala Klinis

Gejala diabetes melitus dibedakan menjadi akut dan kronik. Gejala akut diabetes melitus yaitu poliphagia (banyak makan), polidipsia (banyak minum), poliuria (sering kencing di malam hari), nafsu makan bertambah namun berat badan turun dengan cepat (5-10 kg dalam waktu 2-4 minggu), mudah lelah, mengganggu (pruritus) dan berat badan menurun tanpa sebab yang jelas. Gejala kronik diabetes melitus yaitu kesemutan, kulit terasa panas atau seperti tertusuk tusuk jarum, rasa kebas di kulit, kram, kelelahan, mudah mengantuk, pandangan mulai kabur, gigi mudah goyah dan mudah lepas, kemampuan seksual menurun bahkan pada pria bisa terjadi impotensi, pada ibu hamil sering terjadi keguguran atau kematian janin dalam kandungan atau dengan bayi berat lahir lebih dari 4kg (Fatimah, 2015).

2.3.4 Diagnosis Diabetes Mellitus

Diagnosis klinis DM umumnya berupa poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya. Keluhan lain yang mungkin disampaikan penderita antara lain badan terasa lemah, sering kesemutan, gatal-gatal, mata kabur, disfungsi ereksi pada pria, dan *pruritus vulvae* pada wanita. Apabila ada keluhan khas, hasil pemeriksaan kadar glukosa darah sewaktu >200 mg/dl sudah cukup untuk menegakkan diagnosis DM. Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah puasa >126 mg/dl juga dapat digunakan sebagai patokan diagnosis DM. Untuk kelompok tanpa keluhan khas, hasil pemeriksaan kadar glukosa darah abnormal tinggi (hiperglikemia) satu kali saja tidak cukup kuat untuk menegakkan diagnosis DM (Departemen Kesehatan RI, 2005).

Tabel II. 7 Kriteria Penegakkan Diagnosis (Departemen Kesehatan RI, 2005)

	Glukosa Plasma Puasa	Glukosa Plasma 2 jam setelah Makan
Normal	< 100 mg/dL	< 140 mg/dL
Pra-diabetes	100-125 mg/dL	-
IFG	-	-
Diabetes	≥ 126 mg/dL	≥ 200 mg/dL

2.3.5 Faktor Resiko Diabetes Mellitus

Ruang lingkup faktor risiko DM dibagi atas dua faktor yaitu faktor yang dapat dimodifikasi dan yang tidak dapat dimodifikasi (Departemen Kesehatan, 2005).

a. Faktor Risiko yang tidak dapat dimodifikasi

Faktor risiko yang tidak dapat di modifikasi (*unmodifiable risk factor*), faktor risiko yang sudah melekat pada seseorang sepanjang hidupnya. Sehingga faktor risiko tersebut tidak dapat dikendalikan. Faktor risiko DM yang tidak dapat di modifikasi antara lain :

- 1) Ras dan Etnik

Ras atau etnik yang dimaksud adalah seperti suku atau kebudayaan setempat dimana suku atau budaya dapat menjadi salah satu faktor risiko DM yang berasal dari lingkungan. Biasanya, penyakit yang berhubungan dengan ras atau etnik pada umumnya berkaitan dengan faktor genetik dan faktor lingkungan.

2) Usia

Usia merupakan salah satu karakteristik yang melekat pada host atau penderita penyakit. Usia mempunyai hubungan dengan tingkat keterpaparan, besarnya fisik, serta sifat resistensi tertentu. Usia juga berhubungan erat dengan sikap dan perilaku, juga karakteristik tempat dan waktu. Perbedaan pengalaman terhadap penyakit menurut usia sangat berhubungan dengan perbedaan tingkat keterpaparan dan proses patogenesis.

3) Riwayat Keluarga Menderita DM

Seorang anak merupakan keturunan pertama dari orang tua dengan DM (Ayah, Ibu, saudara laki-laki, saudara perempuan). Risiko seorang anak mendapat DM tipe 2 adalah 15% bila salah seorang tuanya menderita DM dan kemungkinan 75% bilamana kedua-duanya menderita DM. Pada umumnya apabila seseorang menderita DM maka saudara kandungnya mempunyai risiko DM sebanyak 10%.

Risiko untuk mendapatkan DM dari ibu lebih besar 10-30% dari pada ayah dengan DM. Hal ini dikarenakan penurunan gen sewaktu dalam kandungan lebih besar dari ibu.

4) Pernah Melahirkan Bayi dengan Berat Badan ≥ 4.000 gram

Wanita yang memiliki riwayat melahirkan bayi dengan berat lebih dari 4000 gram dianggap berisiko terhadap kejadian diabetes mellitus baik tipe 2 maupun gestasional. Wanita yang pernah melahirkan bayi dengan berat lebih dari 4 kg (4.000 gram/9 pounds) biasanya dianggap sebagai pradiabetes.

b. Faktor Risiko yang dapat dimodifikasi

Faktor risiko yang dapat di modifikasi (*modifiable risk factor*) artinya faktor risiko ini akan bisa di hindari dengan memodifikasi atau di siasati dengan tindakan tertentu sehingga faktor risiko itu menjadi tidak ada lagi. Faktor risiko yang bisa di modifikasi (Departemen Kesehatan, 2005) :

1) Obesitas (IMT lebih dari 25kg/m^2)

Obesitas adalah ketidakseimbangan antara konsumsi kalori dengan kebutuhan energi yang disimpan dalam bentuk lemak (jaringan subkutan tirai usus, organ vital jantung, paru-paru, dan hati). Obesitas juga didefinisikan sebagai kelebihan berat badan. Indeks masa tubuh orang dewasa normalnya ialah antara $18,5\text{--}25\text{ kg/m}^2$. Jika lebih dari 25 kg/m^2 maka dapat dikatakan seseorang tersebut mengalami obesitas.

Pada pasien diabetes tipe 2, pankreas yang memproduksi insulin sebagian rusak. Sehingga insulin tidak dapat dihasilkan dalam jumlah yang cukup. Kegemukan melambangkan seperti seakan-akan lubang kunci pada sel-sel berubah bentuk sehingga diperlukan lebih banyak insulin. Namun peningkatan kebutuhan insulin tersebut tidak dapat dipenuhi. Sebagai akibatnya, konsentrasi glukosa darah menjadi tinggi.

2) Kurangnya Aktivitas Fisik

Kurang aktivitas fisik dan obesitas merupakan faktor yang paling penting dalam peningkatan kejadian diabetes mellitus tipe 2 di seluruh dunia. Menurut WHO yang dimaksud dengan aktivitas fisik adalah kegiatan paling sedikit 10 menit tanpa henti dengan melakukan kegiatan fisik ringan, sedang dan berat. Aktivitas berat adalah pergerakan tubuh yang menyebabkan pengeluaran tenaga cukup banyak (pembakaran kalori) sehingga nafas jauh lebih cepat dari biasanya. Contohnya mengangkat air, mendaki, berjalan cepat, mengangkat beban, tenis tunggal, badminton tunggal, marathon, mencangkul dan menebang pohon. Aktivitas sedang adalah pergerakan tubuh yang menyebabkan pengeluaran tenaga cukup besar atau dengan kata lain adalah bergerak yang menyebabkan nafas lebih sedikit lebih cepat dari biasanya. Contohnya pekerjaan rumah tangga (mencuci baju dengan tangan, mengepel, menimba air), tenis ganda, badminton ganda, berenang dan berjalan membawa beban. Sedangkan contoh aktivitas ringan adalah berjalan dan pekerjaan kantor seperti mengetik. Dengan kata lain, aktivitas fisik adalah setiap gerakan tubuh yang meningkatkan pengeluaran tenaga/energi dan pembakaran energi. Aktivitas fisik dikategorikan cukup apabila seseorang melakukan latihan fisik atau olah raga selama 30 menit setiap hari atau minimal 35 hari dalam seminggu.

Latihan olah raga secara teratur dapat membantu meningkatkan sensitivitas tubuh terhadap insulin, yang membantu menjaga kadar gula darah dalam kisaran normal. Olahraga yang disarankan adalah yang bersifat *CRIPE* (*Continuous, Rhytmical, Interval, Progressive, Endurance Training*). Sedapat mungkin mencapai zona sasaran 75-85% denyut nadi maksimal (220-umur), disesuaikan dengan kemampuan dan kondisi penderita. Beberapa contoh olah raga yang disarankan, antara lain jalan atau lari pagi, bersepeda, berenang, dan lain sebagainya. Olahraga aerobik ini paling tidak dilakukan selama total 30-40 menit per hari didahului dengan pemanasan 5-10 menit dan diakhiri pendinginan antara 5-10 menit. Olah raga akan memperbanyak jumlah dan meningkatkan aktivitas reseptor insulin dalam tubuh dan juga meningkatkan penggunaan glukosa.

3) Hipertensi (lebih dari 140/90 mmHg)

Hipertensi adalah peningkatan tekanan darah sistolik yang tingginya tergantung usia individu yang terkena. Tekanan darah berfluktuasi dalam batasbatas tertentu, tergantung posisi tubuh, usia dan tingkat stres yang di alami. Hipertensi dengan peningkatan tekanan sistol tanpa disertai peningkatan diastol lebih sering terjadi pada lansia, sedangkan hipertensi peningkatan tekanan diastol tanpa disertai peningkatan tekanan sistol lebih sering terdapat pada dewasa muda.

Hubungan antara hipertensi dengan diabetes mellitus sangat kuat karena beberapa kriteria yang sering ada pada pasien hipertensi yaitu peningkatan tekanan darah, obesitas, dislipidemia dan peningkatan glukosa darah. Hipertensi adalah suatu faktor resiko yang utama untuk penyakit kardiovaskular dan komplikasi mikrovaskular seperti nefropati dan retinopati. Prevalensi populasi hipertensi pada diabetes adalah 1,5-3 kali lebih tinggi daripada kelompok pada non diabetes. Diagnosis dan terapi hipertensi sangat penting untuk mencegah penyakit kardiovaskular pada individu dengan diabetes. Pada diabetes tipe 1, adanya hipertensi sering diindikasikan adanya Diabetes nefropati.

4) Dislipidemia (HDL <35mg/dL dan atau trigliserida >250mg/dL)

Dislipidemia adalah suatu perubahan kadar normal komponen lipid darah, dapat meningkat (misalnya kolesterol, trigliserid, LDL dan lainnya) atau menurun (misalnya HDL). Dislipidemia merupakan salah satu faktor risiko utama

aterosklerosis dan penyakit jantung koroner. Dislipidemia adalah salah satu komponen dalam trias sindrom metabolik selain diabetes dan hipertensi.

5) Pola Konsumsi tidak Sehat (*unhealthy diet*)

Pemberian makanan yang sebaik-baiknya harus memperhatikan kemampuan tubuh seseorang untuk mencerna makanan berdasar usia, jenis kelamin, jenis aktivitas, dan kondisi tertentu seperti sakit, hamil, menyusui. Untuk hidup dan meningkatkan kualitas hidup, setiap orang memerlukan 5 kelompok zat gizi (karbohidrat, protein, lemak, vitamin, dan mineral) dalam jumlah yang cukup, tidak berlebihan dan tidak juga kekurangan. Di samping itu, manusia memerlukan air dan serat untuk memperlancar berbagai proses faal dalam tubuh.

6) Merokok

Merokok merupakan faktor risiko terkenal dalam banyak penyakit, termasuk berbagai jenis kanker dan penyakit kardiovaskular termasuk diabetes mellitus. Banyak bukti yang menunjukkan bahwa merokok merupakan faktor risiko untuk diabetes mellitus tipe 2. Merokok telah diidentifikasi sebagai faktor risiko yang memungkinkan untuk terjadinya resistensi insulin. Ada juga beberapa bukti yang menunjukkan bahwa merokok meningkatkan risiko diabetes melalui mekanisme indeks massa tubuh. Merokok juga telah dikaitkan dengan risiko pankreatitis kronis dan kanker pankreas, menunjukkan bahwa asap rokok dapat menjadi racun bagi pankreas.

2.3.6 Komplikasi Diabetes Mellitus

Perkeni (2002) menyebutkan DM merupakan penyakit yang memiliki komplikasi (menyebabkan terjadinya penyakit lain) yang paling banyak. Hal ini berkaitan dengan kadar gula darah yang tinggi terus menerus, sehingga berakibat rusaknya pembuluh darah, saraf dan struktural internal lainnya. Komplikasi DM baik akut maupun kronis akan mulai muncul setelah menderita lebih dari 3 tahun.

Komplikasi pada DM dibagi menjadi 2, yaitu :

- 1) Komplikasi akut
 - a) Koma hipoglikemi

- b) Ketoasidosis
- c) Koma hiperosmolar nonketotik
- 2) Komplikasi kronik
 - a) Makroangiopati, mengenai pembuluh darah besar, pembuluh darah jantung, pembuluh darah tepi, dan pembuluh darah otak
 - b) Mikroangiopati, mengenai pembuluh darah kecil, retinopati diabetika, nefropati diabetika
 - c) Neuropati diabetika
 - d) Rentan infeksi, seperti tuberculosis paru, gingivitis dan infeksi saluran kemih
 - e) Kaki diabetika

2.3.7 Pengendalian Penyakit Diabetes Mellitus

Penatalaksanaan diabetes mempunyai tujuan akhir untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas DM, yang secara spesifik ditujukan untuk mencapai 2 target utama, yaitu (Departemen Kesehatan, 2005):

1. Menjaga agar kadar glukosa plasma berada dalam kisaran normal
2. Mencegah atau meminimalkan kemungkinan terjadinya komplikasi diabetes.

Tabel II. 8 Target Penatalaksanaan Diabetes (American Diabetes Association, 2004)

Parameter	Kadar Ideal yang diharapkan
Kadar Glukosa Darah Puasa	80-120 mg/dl
Kadar Glukosa Plasma Puasa	90-130 mg/dl
Kadar Glukosa Darah saat Tidur	100-140 mg/dl
Kadar Glukosa Plasma saat Tidur	110-150 mg/dl
Kadar Insulin	< 7%
Kadar HbA1c	< 7 mg/dl

Kadar Kolesterol HDL	> 45 mg/dl (pria)
Kadar Kolesterol HDL	> 55 mg/dl (wanita)
Kadar Trigliserida	< 200 mg/dl
Tekanan Darah	< 130/80 mmHg

Pada dasarnya ada dua pendekatan dalam penatalaksanaan diabetes, yang pertama pendekatan tanpa obat dan yang kedua adalah pendekatan dengan obat. Dalam penatalaksanaan DM, langkah pertama yang harus dilakukan adalah penatalaksanaan tanpa obat berupa pengaturan diet dan olah raga. Apabila dengan langkah pertama ini tujuan penatalaksanaan belum tercapai, dapat dikombinasikan dengan langkah farmakologis berupa terapi insulin atau terapi obat hipoglikemik oral, atau kombinasi keduanya.

2.4 Tinjauan Tentang Lipid

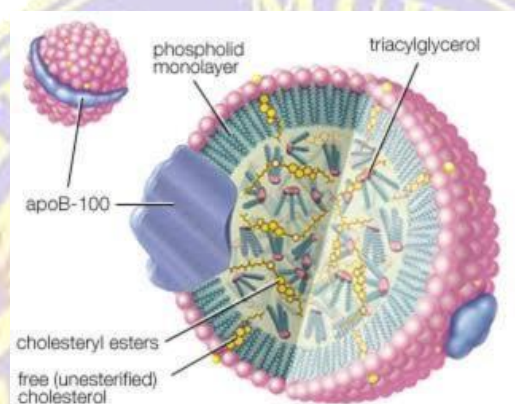
Lipid adalah setiap kelompok heterogen lemak dan substansi serupa lemak, termasuk asam lemak, lemak netral, lilin, dan steroid, yang bersifat larut dalam air dan larut dalam pelarut nonpolar. Lipid, yang mudah disimpan dalam tubuh, berfungsi sebagai sumber bahan bakar, merupakan bahan yang terpenting dalam struktur sel dan mempunyai fungsi biologik yang lain. Selain itu, gabungan antara lipid dan protein (lipoprotein) juga berguna untuk mengangkut lipid di dalam sirkulasi darah.

Lipid diangkut di dalam plasma darah sebagai lipoprotein. Hasil ekstraksi senyawa lipid plasma dengan pelarut lipid yang sesuai akan memperlihatkan empat kelompok utama lipid yang terdapat di dalam lipoprotein. Keempat senyawa itu yaitu triasilgliserol, fosfolipid, kolesterol, dan ester kolesteril. Terdapat pula fraksi asam lemak rantai-panjang yang tidak teresterifikasi yang disebut asam lemak bebas (*free fatty acid*), lipid plasma ini secara metabolik yang paling aktif.

2.4.1 Lipoprotein

Lipoprotein merupakan molekul yang mengandung kolesterol dalam bentuk bebas maupun ester trigliserida dan fosfolipid yang berikatan dengan protein. Oleh karena sifat lipid yang susah larut dalam lemak, maka perlu dibuat

bentuk yang terlarut yaitu suatu protein yang dikenal dengan nama apolipoprotein atau apoprotein. Pada saat ini dikenal sembilan jenis apoprotein yang diberi nama secara alfabetis yaitu Apo A, Apo B, Apo C, dan Apo E. Senyawa lipid dengan apoprotein ini dikenal dengan nama lipoprotein. Setiap jenis lipoprotein mempunyai Apo tersendiri. Sebagai contoh untuk *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), *Intermediate Density Lipoprotein* (IDL), dan *Low Density Lipoprotein* (LDL) mengandung Apo B100, sedang Apo B48 ditemukan pada kilomikron. Apo A1, Apo A2, dan Apo A3 ditemukan terutama pada lipoprotein HDL dan kilomikron (Adam, 2009).

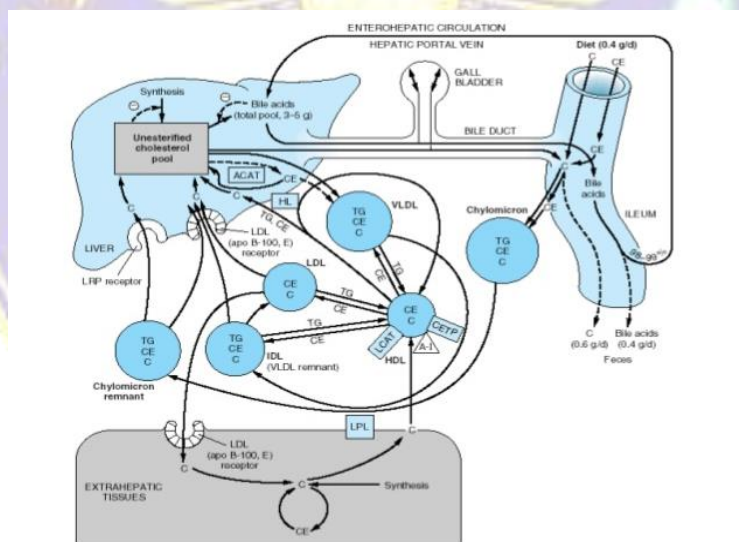


Gambar 2. 5 Lipoprotein (Encyclopedia Britannica, 2007)

2.4.1.1 Low Density Lipoprotein (LDL)

Low Density Lipoprotein (LDL) berfungsi sebagai pengangkut utama kolesterol dari hepar ke sel perifer. LDL sering disebut sebagai kolesterol jahat/buruk karena fungsi utamanya yang menyalurkan kolesterol ke seluruh jaringan termasuk dinding arteri dimana terjadi pelepasan LDL dan penyimpanan kolesterol. Saat kadar LDL mulai meningkat kolesterol mulai bertumpuk di dinding pembuluh darah dan menghambat aliran darah. Hepar mengandung reseptor khusus yang mengikat LDL. Saat kadar LDL meningkat, semua reseptor LDL berkerja dengan aktif, memperlancar LDL lainnya untuk masuk ke aliran darah, menyimpan kolesterol. Pengantaran kolesterol ke seluruh sel tubuh diperantarai oleh reseptor LDL yang terdapat di hampir seluruh permukaan sel. Begitu LDL bertemu dengan reseptor LDL, kolesterol akan dilepaskan dan digunakan untuk metabolisme sel (Murbawani, 2005). Dibentuk diluar hepar, sebagian 19 besar berasal dari peluruhan VLDL oleh enzim lipoprotein lipase, namun terdapat bukti pula bahwa

LDL di produksi langsung di dalam hepar (Murray, 2006). Komposisi LDL adalah protein 21% (apoprotein B), lemak 9% (trigliserid 13%, fosfolipid 28%, kolesterol ester 48%, kolesterol bebas 10%, asam lemak bebas 1%). Apoprotein yang didalamnya hanyalah apoprotein B- 100. Partikel LDL mengadakan ikatan dengan reseptor dipermukaan sel yang disebut reseptor LDL. Reseptor ini hanya mengenal apoprotein-E atau B-100. Apoprotein B-100 inilah yang mengadakan ikatan antara LDL dan reseptor LDL. Setelah berikatan, kedua partikel ini kemudian masuk ke dalam sel dan mengalami hidrolisis di lisosom. Reseptor LDL kembali ke permukaan dan dipakai dalam transport LDL, Kemudian partikel LDL dipecah dalam sel dan mengeluarkan asam amino dan kolesterol (Grandjean *et al*, 2000, Thompson *et al*, 2001). Kadar normal LDL dalam darah adalah 60-130 mg/dl. Kelebihan LDL yang tidak digunakan menyebabkan aterosklerosis pada dinding arteri yang dapat menghambat aliran darah. Kadar LDL darah dapat meningkat karena jumlah asam lemak bebas sebagai substrat produksi VLDL yang masuk ke hati meningkat sehingga produksi VLDL meningkat, serta tingginya kadar insulin dapat meningkatkan ekspresi dan aktifitas reseptor LDL sehingga pengeluaran LDL lebih cepat (Hesti *et al.*, 2016).



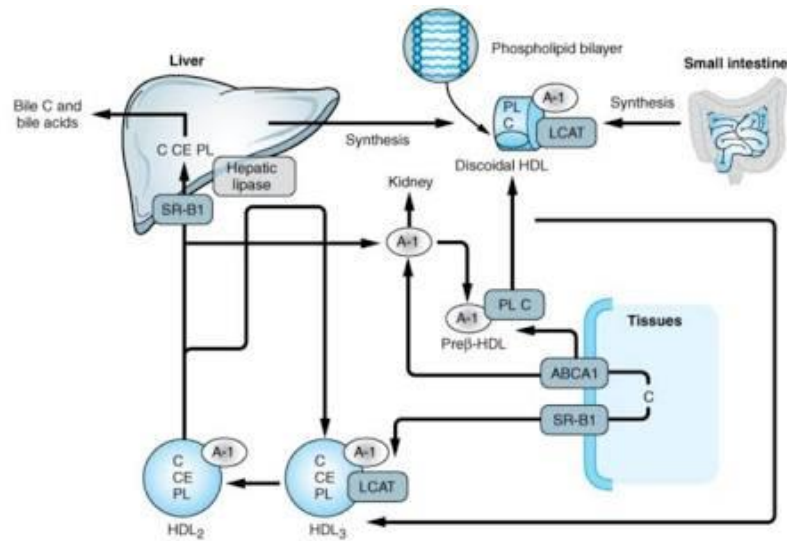
Gambar 2. 6 Metabolisme LDL dan VLDL (Hendrik, 2016)

2.4.1.2 High Density Lipoprotein (HDL)

High Density Lipoprotein (HDL) sering disebut sebagai kolesterol baik/sehat, karena ia bertanggung jawab sebagai pengangkut kolesterol dari darah

dan dinding arteri ke hepar, yang kemudian akan diubah menjadi empedu untuk dicerna atau digunakan oleh tubuh. Proses pengangkutan kolesterol kembali (*reverse cholesterol transport process*) dipercaya mampu mencegah atau menghambat terjadi penyakit jantung koroner. Molekul HDL memiliki 2 subkelas, yaitu HDL2 dan HDL3. Molekul HDL3 disintesis di hepar dan masuk ke pembuluh darah untuk mengambil kolesterol. Saat molekul HDL3 kandungan kolesterolnya meningkat, densitasnya menurun dan menjadi HDL2. Kemudian HDL2 masuk lagi ke hepar untuk dibongkar kembali dan HDL3 kembali dialirkan ke sirkulasi darah. HDL disintesis dan disekresikan baik dari hepar maupun intestinum. HDL merupakan molekul lipoprotein yang paling kecil, tetapi mempunyai densitas yang paling tinggi. Kandungan protein dan fosfolipidnya juga besar (Murbawani, 2005).

HDL dari usus hanya mengandung apoprotein A, sedangkan HDL dari hepar mengandung apo A, C dan E. Namun demikian *HDL nascent* (yang baru diekskresikan) dari usus tidak mengandung apolipoprotein C dan E, tapi hanya mengandung apoprotein A. Fungsi utama HDL adalah sebagai tempat penyimpanan untuk apolipoprotein C dan E yang dibutuhkan dalam metabolisme kilomikron dan VLDL (Murray, 2006). Pemecahan HDL berlangsung di dalam hati. Salah satu jalur transport HDL adalah dengan berinteraksi melalui LDL dengan enzim *Cholesterol Ester Transfer Protein* (CETP), yaitu glikoprotein plasma yang berguna untuk pertukaran ester kolesterol pada HDL dengan trigliserida pada LDL. Partikel HDL kemudian menjadi lebih kaya akan trigliserida dan kembali ke hati (Hesti *et al.*, 2016).



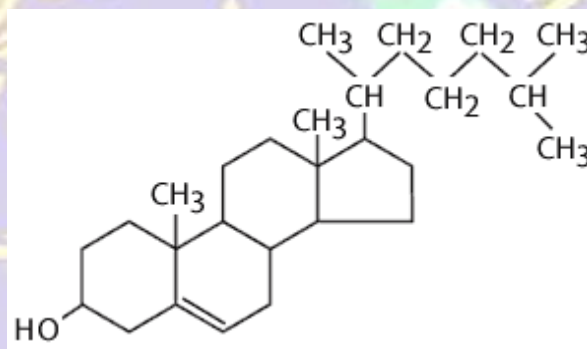
Gambar 2. 7 Metabolisme HDL (Hendra dan Dwi, 2016)

Kolesterol ini mengangkut kolesterol lebih sedikit dari LDL (*Low Density Lipoprotein*) dan sering disebut kolesterol baik karena dapat membuang kelebihan kolesterol jahat di pembuluh darah arteri kembali ke hati, untuk diproses dan dibuang. HDL (*High Density Lipoprotein*) mencegah kolesterol mengendap di arteri dan melindungi pembuluh darah dari proses aterosklerosis, dari hati kolesterol diangkut oleh lipoprotein yang bernama LDL (*Low Density Lipoprotein*) untuk dibawa ke sel-sel tubuh yang memerlukan agar dapat berfungsi sebagaimana mestinya.

Kelebihan kolesterol akan diangkut kembali oleh lipoprotein yang disebut HDL (*High Density Lipoprotein*) untuk dibawa kembali ke hati yang selanjutnya akan diuraikan lalu dibuang ke dalam kandung empedu sebagai asam (cairan) empedu. LDL (*Low Density Lipoprotein*) mengandung lebih banyak lemak daripada HDL (*High Density Lipoprotein*) sehingga ia akan mengambang di dalam darah. HDL (*High Density Lipoprotein*) disebut sebagai lemak yang "baik" karena dalam operasinya HDL (*High Density Lipoprotein*) membersihkan kelebihan kolesterol dari dinding pembuluh darah dengan mengangkutnya kembali ke hati. Protein utama yang membentuk HDL (*High Density Lipoprotein*) adalah Apo-A (apolipoprotein). HDL (*High Density Lipoprotein*) ini mempunyai kandungan lemak lebih sedikit dan mempunyai kepadatan tinggi sehingga lebih berat (Aniesaturraida, 2015).

2.4.2 Kolesterol

Kolesterol adalah lipida amfipatik dan merupakan komponen struktural esensial pada membran dan lapisan luar lipoprotein plasma (Botham dan Mayes, 2009). Kolesterol sebanyak 80% diproduksi oleh hati dan selebihnya diperoleh dari pakan. Kolesterol dari pakan diabsorpsi di usus halus dan ditransport dalam bentuk kilomikron menuju ke hati, kolesterol dibawa oleh *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) dengan peran kolin untuk membentuk LDL melalui perantara *Intermediate Density Lipoprotein* (IDL) (Hesti *et al.*, 2016). Kolesterol didalam tubuh mempunyai fungsi ganda, yaitu satu sisi diperlukan dan sisi lain dapat membahayakan bergantung berapa banyak terdapat di dalam tubuh dan dibagian mana (Almatsier, 2008). Batasan ideal kadar kolesterol dalam tubuh total kolesterol normal dalam darah 160 - 200 mg/dl (Manullang, 2014).



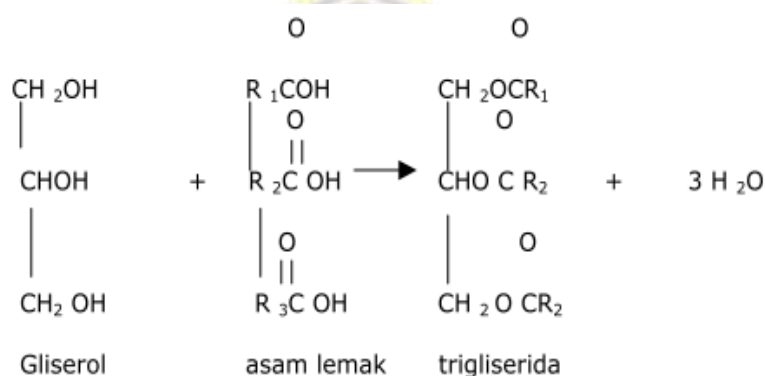
Gambar 2. 8 Struktur Kolesterol Darah (Hesti *et al.*, 2016)

2.4.3 Trigliserida

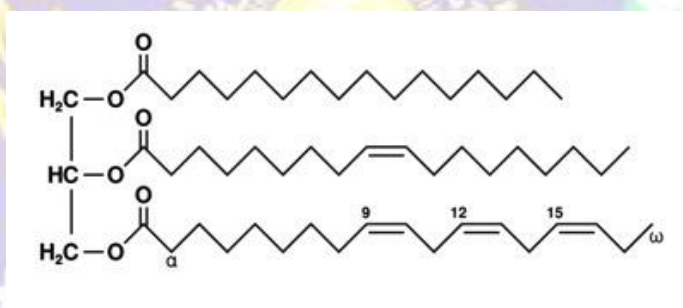
Trigliserida merupakan ester dari alkohol gliserol dengan asam lemak. Trigliserida merupakan bentuk simpanan lemak di dalam tubuh yang berfungsi sebagai sumber energi. Ketika tubuh membutuhkan energi, maka enzim lipase dalam sel lemak akan memecah trigliserida menjadi asam lemak dan gliserol dan melepaskannya ke dalam pembuluh darah. Sel-sel yang membutuhkan komponen tersebut akan membakarnya maka komponen tersebut akan menghasilkan energi, karbondioksida (CO₂) dan air (H₂O) (Guyton, 1997).

Trigliserida merupakan salah satu jenis lemak dalam darah yang merupakan hasil uraian tubuh pada makanan yang mengandung lemak dan kolesterol yang telah dikonsumsi dan masuk ke tubuh, setelah mengalami proses di dalam tubuh, trigliserida akan diserap oleh usus dan masuk ke dalam plasma darah yang

kemudian akan disalurkan ke seluruh jaringan tubuh dalam bentuk kilomikron dan VLDL. Trigliserida dalam bentuk kilomikron berasal dari penyerapan usus setelah konsumsi makanan berlemak. Sebagai VLDL, trigliserida dibentuk oleh hati dengan bantuan insulin dari dalam tubuh. Kalori yang didapatkan tubuh dari makanan yang dikonsumsi tidak akan langsung digunakan oleh tubuh oleh tubuh melainkan disimpan dalam bentuk trigliserida dalam sel-sel lemak di dalam tubuh yang berfungsi sebagai energi cadangan tubuh (Ayu, 2011).



Gambar 2. 9 Pembentukan Trigliserida (Yuda, 2011)



Gambar 2. 10 Struktur Trigliserida (Alvarez et al., 2012)

2.4.4 Hubungan Kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) dengan Diabetes Mellitus

DM tipe 2 merupakan tipe DM yang paling sering dijumpai, yang umumnya mempunyai latar belakang kelainan berupa resistensi insulin. Resistensi insulin, dapat meningkatkan kadar glukosa darah sehingga menyebabkan kegagalan pengambilan glukosa oleh otot. Resistensi insulin, pada awalnya dapat dikompensasi oleh peningkatan sekresi insulin. Seiring dengan progresifitas penyakit maka produksi insulin berangsur menurun dan menimbulkan klinis hiperglikemia (Guyton dan Hall, 2007).

Defisiensi insulin meningkatkan lipolisis dan melepaskan asam lemak bebas (FFA= *Free Fatty Acid*) dari jaringan adiposa. Lipolisis juga terjadi di beberapa jaringan, menyebabkan stimulasi sintesis asam lemak di jaringan adiposa terutama hati dan usus. Akibat stimulasi tersebut dapat meningkatkan kolesterol. Peningkatan pelepasan FFA yang tinggi melalui sirkulasi portal akan menuju ke hati kemudian menstimulasi sintesis kolesterol total dan meningkatkan sintesis trigliserida. (TG) di hati, yang akan disekresikan dalam bentuk *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL). Kadar glukosa yang tinggi juga merangsang pembentukan glikogen dari glukosa, sintesis asam lemak dan kolesterol yang akan mempercepat pembentukan TG dalam hati. *Cholesteryl Ester Transport Protein* (CETP) memfasilitasi pertukaran TG dari VLDL dengan ester kolesterol dari LDL dan HDL. TG di dalam inti LDL dan HDL, dihidrolisis oleh *lipase* menghasilkan *small dense* LDL (sd-LDL) dan HDL menjadi berukuran lebih kecil. HDL kemudian diekskresikan oleh ginjal, menyebabkan kadar kolesterol HDL dalam darah rendah. Gambaran kadar glukosa darah dapat dinilai dengan pengukuran HbA1C, yang digunakan sebagai kontrol dan *monitoring* jangka panjang, menggambarkan glukosa darah 2 – 3 bulan sebelumnya, dan dapat digunakan sebagai pertimbangan dan penilaian penderita diabetes terhadap risiko komplikasi yang akan terjadi. HbA1C terbentuk dari ikatan glukosa dengan gugus amida pada asam amino valin di ujung rantai beta dari hemoglobin (Hb). HbA1C digunakan secara rutin untuk kontrol glikemi jangka panjang dan dapat digunakan juga sebagai *marker* dari profil lipid (Ginsberg, 2000).

2.5 Penelitian Terkait Tanaman-tanaman Lain Yang Menunjukkan Aktivitas Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah dan LDL

Sutar *et al* pada tahun 2009, ekstrak etanol daun putri malu (*Mimosa pudica*) mempunyai pengaruh sebagai anti diabetik pada tikus putih jantan galur *wistar* yang diinduksi dengan aloksan. Hasil penelitian tersebut menunjukkan efek ekstrak daun putri malu yang signifikan dalam menurunkan kadar glukosa darah 32,46 % dengan dosis 600 mg/kg dibandingkan metformin sebesar 43.57 % dengan dosis 500 mg/kg.

Toshihiro Miura dkk pada tahun 2005, menunjukan bahwa kadar gula darah tikus yang diberi ekstrak etanol *Tithonia diversifolia* mengalami penurunan kadar gula darah secara signifikan. Semakin tinggi konsentrasi ekstrak etanol semakin tinggi pula penurunan kadar gula darah. Pada konsentrasi ekstrak etanol 1.500 mg/kg mampu menurunkan kadar gula darah tikus yang semula 509 ± 22 mg/dl menjadi 340 ± 14 mg/dl 7 jam pasca perlakuan. Sedangkan pada tikus kontrol kadar gula darahnya tetap.

Studiawan dan Santosa pada tahun 2005, ekstrak etanol daun salam terhadap kadar glukosa darah mencit yang diinduksi dengan aloksan dapat menurunkan kadar glukosa darah mencit jantan secara bermakna ($p < 0,05$) dengan dosis 2,62mg/20 g BB dan 5,24 mg/20 g BB. Namun tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara dosis perlakuan 1 dibandingkan dengan dosis perlakuan 2 dikarenakan kadar flavonoid yang diantara kedua dosis belum mampu menghasilkan beda yang bermakna.

Azwar dkk pada tahun 2015, ekstrak etanol daun sirih merah (*Piper crocatum*) pada dosis 100 dan 200 mg/kgBB dapat menurunkan kadar glukosa darah mendekati normal pada mencit diabetes yang diinduksi dengan aloksan secara bermakna dengan metformin 10 mg/kgBB tidak berbeda signifikan ($p > 0,2$).

Agustin, dkk pada tahun 2015 juga telah melakukan penelitian tentang uji aktivitas antihiperglikemik ekstrak etanol daun sukun dengan dosis terbaik menurunkan kadar glukosa darah adalah 400 mg/Kg Bb pada mencit swiss webster jantan dengan uji toleransi glukosa yang diinduksi glukosa dengan dosis 9,75 g/kgBB.

Setyoadi, dkk pada tahun 2014, pemberian jus brokoli dengan tiga dosis, 2,52 kg/BB, 5,04 kg/BB, dan 7,56 kg/BB memberikan kadar LDL serum darah yang lebih rendah (menurun) dibandingkan kondisi diabetes mellitus yang diinduksi STZ. Dosis optimum yang memberikan efek menurunkan kadar LDL paling rendah yaitu dosis 7,56 kg/BB.

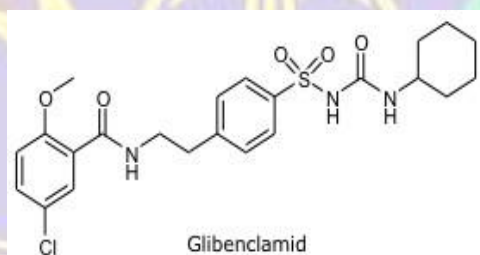
Aouadi et al., pada tahun 2000, bawang putih terbukti memberikan efek pada metabolisme lipid dalam tubuh tikus dengan menurunkan kadar LDL dan meningkatkan kadar HDL. Meski begitu kadar gula pada kombinasi bawang putih

dengan kolesterol tidak mengalami penurunan yang signifikan dengan kelompok yang hanya diberikan diet kolesterol tanpa bawang putih.

Renugopal P., and Dawood S.S. pada tahun 2014, ekstrak daun seledri pada dosis 500 mg/kgBB dapat meningkatkan kadar HDL-c serta menurunkan total kolesterol, TGL-c, LDL-c dan VLDL-c pada tikus *rattus novergicus* bila dibandingkan dengan kelompok kontrol pada hari ke 56 perlakuan diandingkan hari ke 7, 14 serta 28.

2.6 Glibenklamid

Glibenklamid atau gliburid merupakan obat antidiabetik oral golongan sulfonilurea dan merupakan generasi kedua yang digunakan untuk pengobatan diabetes mellitus tipe II. Mekanisme kerja dari glibenklamid adalah merangsang sekresi insulin dari sel-sel beta *Langerhans pancreas* (Golstein, 2008). Dosis terapi glibenklamid adalah 5 – 20 mg. Efek terapi jangka pendek glibenklamid hampir sama dengan efek hipoglikemik flavonoid yaitu meningkatkan sekresi insulin dari sel beta pankreas. Sedangkan pengobatan glibenklamid pada jangka panjang, efek utamanya yaitu peningkatan efek insulin terhadap jaringan perifer dan penurunan pengeluaran glukosa dari hati. Glibenklamid dapat menimbulkan efek samping berupa hipoglikemia dan pada saluran cerna dapat menimbulkan mual dan anoreksia (Gunawan, 2007).

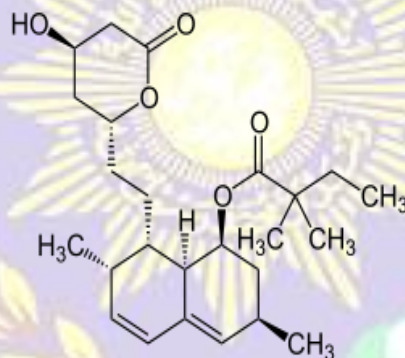


Gambar 2. 11 Struktur glibenklamid (Rohman, 2016)

Sukandar *et al.* (2013) juga menjelaskan glibenklamid diabsorpsi dengan cepat dan baik, dalam plasma terikat dalam jumlah besar pada protein yaitu 99%. Glibenklamid dieliminasi sebanyak 50% di ginjal dan 50% di feses. Waktu paruh glibenklamid 6-7 jam dengan durasi 24 jam (Rohmah, 2016).

2.7 Simvastatin

Saragih (2009) menyebutkan bahwa simvastatin adalah senyawa penurun kolesterol yang diperoleh dari sintesis hasil fermentasi *Aspergillus terreus*. Simvastatin termasuk dalam golongan statin. Senyawa ini merupakan penghambat HMG-CoA. Enzim ini mengkatalis pembentukan mevalonat dari HMG-CoA yang merupakan tahap awal dari pembentukan kolesterol. Dibanding penurun kolesterol lainnya, statin memiliki efek penurunan terbesar. Oleh karena itu statin dijadikan sebagai obat pilihan utama mengatasi penyakit kolesterol. Menurut BPOM RI (2008) simvastatin adalah senyawa antilipemik derivat asam mevinat yang mempunyai mekanisme kerja menghambat enzim 3-hidroksi-3-metil-glutarilkoenzim A (HMG-CoA) reductase yang mempunyai fungsi sebagai katalis dalam pembentukan kolesterol. HMG-CoA reductase bertanggung jawab terhadap perubahan HMG-CoA menjadi asam mevalonat. Simvastatin efektif menurunkan kadar kolesterol dan LDL, namun kurang efektif dalam menurunkan kadar trigliserida.



Gambar 2. 12 Struktur Simvastatin (Suyatna, 2007)

Simvastatin dapat menurunkan 20% kadar kolesterol total dan penurunan penyakit pembuluh darah sebanyak 24% dengan dosis 40 mg/hari (Sargowo, 1995). Efek samping yang dapat terjadi adalah gangguan saluran pencernaan, sakit kepala, rash, neuropati perifer, sindrom lupus (Suyatna, 2007).

2.8 Ekstraksi

Ekstraksi adalah penarikan kandungan kimia yang dapat larut sehingga terpisah dari bahan yang tidak dapat larut dengan menggunakan pelarut cair. Senyawa aktif yang terdapat dalam berbagai simplisia dapat digolongkan ke dalam golongan minyak atisir, alkaloida, flavonoida, dan lain-lain. Dengan

diketahuinya senyawa aktif yang dikandung simplisia akan mempermudah pemilihan pelarut dan cara ekstraksi yang tepat (Ditjen POM, 2000).

Ekstrak adalah sediaan kering, kental atau cair dibuat dengan menyari simplisia nabati atau hewani menurut cara yang cocok diluar pengaruh matahari langsung (Ditjen POM, 1979).

Pembagian metode ekstraksi menurut (Ditjen POM, 2000) antara lain sebagai berikut :

A. Cara Dingin

1. Maserasi

Maserasi adalah proses pengestrakan simplisia dengan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur ruangan (kamar). Cairan penyari akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif yang akan larut, karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam sel dan di luar sel maka larutan terpekat didesak keluar.

2. Perkolasi

Perkolasi adalah ekstraksi dengan pelarut yang selalu baru sampai sempurna yang umumnya dilakukan pada temperatur ruangan. Proses terdiri dari tahapan pengembangan, tahap maserasi antara, tahap perkolasi sebenarnya terusmenerus sampai diperoleh ekstrak (perkolat). Cara perkolasi lebih baik dibandingkan dengan cara maserasi karena:

- Aliran cairan penyari menyebabkan adanya pergantian larutan yang terjadi dengan larutan yang konsentrasinya lebih rendah, sehingga meningkatkan derajat perbedaan konsentrasi.

- Ruang diantara butir-butir serbuk simplisia membentuk saluran tempat mengalir cairan penyari. Karena kecilnya saluran kapiler tersebut, maka kecepatan pelarut cukup untuk mengurangi lapisan batas, sehingga dapat meningkatkan perbedaan konsentrasi.

B. Cara Panas

1. Refluks

Refluks adalah ekstraksi dengan pelarut pada temperatur titik didihnya, selama waktu tertentu dan jumlah pelarut terbatas yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik.

2. Sokletasi

Sokletasi adalah ekstraksi dengan menggunakan pelarut yang selalu baru dan yang umumnya dilakukan dengan alat khusus sehingga terjadi ekstrak kontinu dengan jumlah pelarut relatif konstan dengan adanya pendingin balik.

3. Digesti

Digesti adalah maserasi kinetik (dengan pengadukan kontinu) pada temperatur yang lebih tinggi dari temperatur ruangan, yaitu secara umum dilakukan pada temperatur 40-50 0C.

4. Infundasi

Infundasi adalah proses penyarian yang umumnya dilakukan untuk menyari zat kandungan aktif yang larut dalam air dari bahan-bahan nabati. Proses ini dilakukan pada suhu 90 0C selama 15 menit.

5. Dekok

Dekok adalah infus pada waktu yang lebih lama dan temperatur sampai titik didih air, yakni 30 menit pada suhu 90-100 0C.

6. Destilasi Uap

Destilasi uap adalah ekstraksi senyawa menguap (minyak atsiri) dari bahan (segar atau simplisia) dengan uap air berdasarkan peristiwa tekanan parsial. Senyawa menguap akan terikut dengan fase uap air dari ketel secara kontinu dan diakhiri dengan kondensasi fase uap campuran (senyawa kandungan menguap ikut terdestilasi) menjadi destilat air bersama senyawa kandungan yang memisah sempurna atau memisah sebagian.

2.9 Aloksan

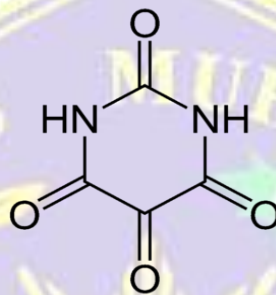
Aloksan adalah suatu substrat yang secara struktural adalah derivat pirimidin sederhana atau derivate barbituric acid (5-ketobarbituric acid). Aloksan diperkenalkan sebagai hidrasi aloksan pada larutan encer yang diperoleh dari

oksidasi asam urat oleh asam nitrat. Aloksan adalah senyawa yang sangat hidrofil, asam lemah, tidak stabil dalam larutan buffer, mempunyai waktu paruh 1,5 menit dan pada pH 7,4 suhu 37°C akan terdekomposisi menjadi alloxanic acid (Lenzen, 2008).

Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada binatang percobaan. Pemberian aloksan adalah cara yang cepat untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) pada binatang percobaan. Tikus hiperglikemik dapat dihasilkan dengan menginjeksikan 120 - 150 mg/kgBB. Aloksan dapat diberikan secara intravena, intraperitoneal, atau subkutan pada binatang percobaan (Nugroho et al., 2004).

Aloksan bersifat toksik selektif terhadap sel *beta pancreas* 14 yang memproduksi insulin karena terakumulasinya aloksan secara khusus melalui transporter glukosa yaitu GLUT2. Tingginya konsentrasi aloksan tidak mempunyai pengaruh pada jaringan percobaan lainnya. Mekanisme aksi dalam menimbulkan kerusakan selektif sel beta pankreas belum diketahui dengan jelas. Efek diabetogeniknya bersifat antagonis terhadap glutathion yang bereaksi dengan gugus SH. Aloksan bereaksi dengan merusak substansi esensial di dalam sel beta pankreas sehingga menyebabkan berkurangnya granula – granula pembawa insulin di dalam sel beta pankreas. Aloksan meningkatkan pelepasan insulin dan protein dari sel beta pankreas tetapi tidak berpengaruh pada sekresi glucagon. Efek ini spesifik untuk sel beta pankreas sehingga aloksan dengan konsentrasi tinggi tidak berpengaruh terhadap jaringan lain. Aloksan mungkin mendesak efek diabetogenik oleh kerusakan membran sel beta dengan meningkatkan permeabilitas (Watkins et al., 2008). Dean dan Matthew (1972) mendemonstrasikan adanya depolarisasi membran sel beta pankreas dengan pemberian aloksan. Aksi sitotoksik aloksan dimediasi oleh radikal bebas. Aksi toksik aloksan pada sel beta diinisiasi oleh radikal bebas yang dibentuk oleh reaksi redoks (Watkins et al., 2008). Aloksan dan produk reduksinya, asam dialurik, membentuk siklus redoks dengan formasi radikal superoksida. Radikal ini mengalami dismutasi menjadi hydrogen peroksida. Radikal hidroksil dengan kereaktifan yang tinggi dibentuk oleh reaksi Fenton. Aksi radikal bebas 15 dengan rangsangan tinggi meningkatkan konsentrasi kalsium

sitosol yg menyebabkan destruksi cepat sel beta (Filipponi et al., 2008). Penelitian terhadap mekanisme kerja aloksan secara invitro menunjukkan bahwa aloksan menginduksi pengeluaran ion kalsium dari mitokondria yang mengakibatkan proses oksidasi sel terganggu. Keluarnya ion kalsium dari mitokondria mengakibatkan homeostasis yang merupakan awal dari matinya sel (Suharmiati, 2003).



Gambar 2. 13 Struktur Aloksan (Ilma, 2016)

2.10 Tinjauan Tentang Hewan Coba

Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih dengan nama ilmiah *Rattus norvegicus*. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) banyak digunakan sebagai hewan coba karena mempunyai respon yang cepat serta dapat memberikan gambaran secara ilmiah yang mungkin terjadi pada manusia maupun hewan lain. Dalam kode etik penelitian kesehatan dicantumkan bahwa salah satu prinsip dasar riset biomedis dimana manusia sebagai subjek harus memenuhi prinsip ilmiah yang telah diakui dan harus didasarkan atas eksperimen laboratorium dan hewan percobaan yang memadai serta berdasarkan pengetahuan yang lengkap dari literatur ilmiah (Herlinda, 1999). Temperatur 19 derajat celcius hingga 23 derajat celcius dengan kelembaban 40-70% merupakan temperatur yang cocok untuk habitat tikus yang juga tergolong dalam hewan nokturnal (Wolfenshon dan lloyld, 2013).

Klasifikasi tikus putih (*Rattus norvegicus*) adalah sebagai berikut (Suckow et al., 2006) :

Kingdom : Animalia

Phylum : Chordata

Sub Phylum : Vertebrata
 Classis : Mammalia
 Ordo : Rodentia
 Famili : Muridae
 Genus : Rattus
 Spesies : *Rattus norvegicus*, L.



Gambar 2. 14 Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) (Sarah, 2016)

Tikus putih (*Rattus norvegicus*, L) memiliki kebutuhan makanan dan minuman masing-masing 5 hingga 10 gram per 100 gram berat dan 10 militer (ml) per 100 gram berat badan serta jangka hidup 3 sampai 4 tahun. Pakan yang diberikan pada tikus umumnya tersusun dari komposisi alami dan mudah diperoleh dari sumber daya komersial. Namun demikian, pakan yang diberikan pada tikus untuk tikus sebaiknya mengandung nutrisi dalam komposisi yang tepat. yang sedang tumbuh harus memenuhi kebutuhan. Pakan yang diberikan pada tikus harus mengandung asam amino esensial seperti Arginin, Isoleusin, Leusin, Methionin, Fenilalanin, Treonin, Tryptofan, dan Valine (Wolfenshon and Lloyd, 2013).

Tabel II. 9 Parameter Normal Tikus Dewasa (Van Zutphen et al., 2001)

Faktor lingkungan (unit)	Nilai
Temperature (°C)	20-24°
Kelembaban relatif	55 ± 10
Ventilasi (aliran udara/jam)	10-20
Nomor kromosom (diploid)	42
Cahaya/gelap (jam)	12-14 / 12-10
Minimum luas permukaan kandang (cm ²)	800

Minimum luas permukaan kandang/hewan (cm²)	200 (0-200 g) 250 (200-300 g) 350 (300-400 g) 450 (400-600 g) 600 (> 600 g)
Minimum tinggi kandang (cm)	18
Maksimum intensitas cahaya (diukur sesuai level kandang/hewan)	60

Parameter fisiologis (unit)	Nilai
Berat dewasa (g)	300-500 (jantan) 250-300 (betina)
Masa hidup (tahun)	1-2
Heart rate (per menit)	300-500
Respiration rate (per menit)	70-110
Suhu tubuh (°C)	37.5-38.5
Jumlah kromosom (2n)	42
Asupan air (ml/100 g/hari)	10-12

Parameter fisiologis (unit)	Nilai
Luas permukaan tubuh (cm²)	130 (50 g) 250 (130 g) 325 (200 g)
Kematangan seksual (minggu), jantan dan betina	6-8
Masa kawin (minggu), jantan dan betina	10-12
Siklus estrous (hari)	4-5
Durasi estrous (hari)	14
Kehamilan (hari)	21-23
Berat lahir (g)	5

Parameter darah (unit)	Nilai
Volume darah (ml/kg)	60
Hemoglobin (g/100 ml)	14-20
Hematokrit (vol %)	36-48
Leukosit (x1000/mm³)	6-17
Glukosa (mg/100 ml)	134-219